

**Die Gonadotropinausscheidung im Urin bei Frauen
mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe**

Franz Bayer

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. J. Zander

Die Gonadotropinausscheidung im Urin bei Frauen mit
hyperprolaktinämischer Amenorrhoe

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Franz Bayer

aus

München

1978

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München.

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Holzmann
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Zander
Dekan:	Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 2. 1979



Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung

B. Physiologie der Gonadotropine

1. Chemie von LH und FSH
2. Regulation der Sekretion
3. Serumkonzentrationen von FSH und LH
4. Biologische Wirkung von FSH und LH

C. Material und Methode

1. Material
2. Methode
 - 2.1. Herstellung des Tracers
 - 2.2. Markierung
3. Charakteristik des Radioimmunoassays (RIA)
 - 3.1. Kreuzreaktivität
 - 3.2. Präzision
4. Durchführung des RIA
 - 4.1. Standardkurve
 - 4.2. Empfindlichkeit

D. Ergebnisse

1. Normalwerte bei Frauen mit ovulatorischem Zyklus
2. Normalwerte bei Frauen in der Postmenopause
3. Patientinnen mit primärer Amenorrhoe
 - 3.1. Hypogonadotroper Hypogonadismus
 - 3.2. Hypergonadotroper Hypogonadismus
4. Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe
 - 4.1. Anorexia nervosa
 - 4.2. Normoprolaktinämische sekundäre Amenorrhoe
5. Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe
 - 5.1. Patientinnen mit vergrößerter Sella turcica
 - 5.2. Patientinnen mit normaler Sella turcica
 - 5.3. Veränderungen der LH- und FSH-Urinkonzentrationen unter CB 154 - Behandlung

E. Diskussion

F. Zusammenfassung

DIE GONADOTROPINAUSSCHIEDUNG IM URIN BEI FRAUEN MIT
HYPERPROLAKTINÄMISCHER AMENORRHOE

Einleitung und Problemstellung:

Seit der Entdeckung der Hyperprolaktinämie als Ursache einer primären oder sekundären Amenorrhoe wurden von verschiedenen Autoren die pathophysiologischen Grundlagen dieser Amenorrhoe untersucht. Während in den ersten Untersuchungen LH- und FSH-Werte im hypogonadotropen Bereich gefunden wurden (46), mehrten sich im Laufe der Zeit die Befunde, wonach niedrige, normale und sogar leicht erhöhte Gonadotropinwerte gemessen wurden (51). Diese Befunde wurden vorwiegend an Serumproben erhoben. Die Bestimmung der Serumgonadotropine, insbesondere nach Stimulation durch LH-RH haben den Vorteil, den aktuellen Funktionszustand der gonadotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens wiederzuspiegeln. Durch Messungen der Gonadotropinausscheidungen im 24-Stunden-Urin kann dagegen die Gesamtmenge der produzierten Gonadotropine pro Tag beurteilt werden, wobei die pulsativen Schwankungen von FSH und LH ausgeglichen werden. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Arbeit die LH- und FSH-Ausscheidung im Urin von Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe mit und ohne radiologisch verifizierten Hypophysentumoren untersucht und mit den LH- und FSH-Konzentrationen im 24-Stunden-Urin von Patientinnen mit normalem Zyklus, im Klimakterium und verschiedenen definierten Formen der Amenorrhoe verglichen.

B. Die Physiologie der Gonadotropinsekretion

1. Chemie von LH und FSH

Die beiden gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormone LH und FSH sind Sialinsäure enthaltende Glycoproteide mit einem Molekulargewicht von 25000 - 30000 Dalton. Sie bestehen aus 2 nicht kovalent gebundenen Untereinheiten, wobei die sog. α -subunit bei LH, FSH, sowie HCG und FSH fast identisch ist und aus ca. 96 Aminosäuren besteht, während die β -subunits hormonespezifisch sind (5). Die Aminosäuresequenzen beider Untereinheiten von LH und FSH sind bekannt. Die getrennten Untereinheiten sind biologisch unwirksam, erst nach Kombination der α - und β -subunit entsteht ein biologisch wirksames Molekül (46).

2. Regulation der Sekretion von LH und FSH

Die Sekretion der hypophysären Gonadotropine wird durch ein Dekapeptid mit der Aminosäuresequenz p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ ausgelöst (43,1). LHRH wird in der äußeren Zone der Eminencia mediana des tuber cinereum und in geringem Maße im nucleus arcuatus gebildet (35) und über kurze Nervenfasern - möglicherweise über den tractus tuberoinfundibularis - an den Kapillarplexus des hypophysealen Pfortadersystems gebracht. Die LHRH-Sekretion wird durch Dopamin und Noradrenalin reguliert, Neurosekrete, die von Nervendingungen im Bereich der Produktionsstellen von LHRH sezerniert werden (28,17).

Außerdem scheint Prostaglandin E die LHRH-Freisetzung zu stimulieren (12), wogegen eine Hemmung der Prostaglandinsynthetase durch Indomethacin zu einer verminderten LH-Sekretion führt (34).

Durch einen positiven Rückkopplungsmechanismus verändern ovarielle Steroide die Ansprechbarkeit der hypophysären Gonadotropinzellen für LHRH. So wird die Entstehung des prä-ovulatorischen Gonadotropinpeaks durch eine Sensibilisierung des HVL durch den graduellen Anstieg der Östrogensekretion während der Follikelphase erklärt (48). Postovulatorisch wird die Ansprechbarkeit der Gonadotropinzellen zusätzlich durch Progesteron geregelt (14). Die Änderungen des FSH/LH-Quotienten während des ovulatorischen Zyklus werden ebenfalls unter dem Einfluß der ovariellen Steroide moduliert (14). Unabhängig davon sensibilisiert LHRH selbst die gonadotropin-sezernierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens (52). Neben dem für den ovulatorischen Zyklus bedeutungsvollen positiven Feedbackmechanismus besteht ein negativer Steroid-Gonadotropin-Feedback, der bei Gonadendysgenese, nach Ovariectomie oder in der Postmenopause zu einer erheblich gesteigerten Gonadotropinsekretion führt (11).

3. Serumkonzentrationen von FSH und LH

Die FSH- und LH-Konzentrationen im Serum liegen zwischen 0.3 - 30 ng/ml bzw. zwischen 10^{-11} - 10^{-9} M. Innerhalb des menstruellen Zyklus werden unterschiedliche Serumkonzentrationen gemessen. Vor Eintritt der Pubertät bestehen niedrige Konzentrationen (10^{-11} M). In der Pubertät steigen die Konzentrationen auf 10^{-10} M an; gleichzeitig tritt eine pulsatile Sekretion mit Veränderungen innerhalb von 30 - 90 min. auf (7). Bei der Frau treten während des menstruellen Zyklus große Schwankungen auf: präovulatorisch werden niedrige, aber langsam ansteigende Konzentrationen gefunden, die kurz vor der Ovulation plötz-

lich ansteigen und zu niedersten Werten um 10^{-10} M in der Lutealphase abfallen. In der Menopause oder nach Kastration steigen die Gonadotropinkonzentrationen stark an, wobei die kurzzeitigen pulsabilen Schwankungen eine größere Amplitude haben.

4. Biologische Wirkung von LH und FSH

Die Beurteilung der biologischen Wirkung von Hormonen ist problematisch, da eine lückenlose Aufklärung der einzelnen Schritte des Wirkungsmechanismus bei keinem Hormon auch nur annähernd gegeben ist. So lassen sich auch für die biologische Wirkung von LH und FSH nur Einzelheiten von Phänomenen aufrichten, ohne daß eine molekularbiologische Ableitung möglich ist. Seit 1971 ist auch für Proteohormone akzeptiert, daß für biologische Funktionen die Bindung des Hormons an einen Rezeptor in der Oberfläche der Membran des Erfolgsorgans notwendig ist. Rezeptoren sind Moleküle, die mit hoher Affinität spezifisch das fragliche Hormon ohne weitere Unterstützung binden können und die ersten Schritte einer biologischen Aktion einleiten können (24). Die Beziehung zwischen Hormon-Rezeptorbindung und biologischer Wirkung läßt sich zur Zeit nur durch phänomenologische, zeitliche und dosisabhängige Korrelationen ausdrücken.

FSH-Rezeptoren wurden in Rattenovarien an Granulosazellen, LH-(-hCG-) Rezeptoren an Thecazellen, Interstitiell- und Granulosazellen größerer Follikel und Corpus-Luteum-Zellen gefunden (29).

Als erster Schritt nach der Hormon-Rezeptorbindung wird allgemein die Aktivierung der Adenylcyclase und Stimulation der Steroidgenese angenommen (27). Eine Korrelation der Anzahl der LH- (hCG) Rezeptoren mit cAMP und Progesteronproduktion wurde gefunden (25, 21). Während der Follikelreifung kommt es dabei zu einer Zunahme der Rezeptoren um das 26-fache (korrespondierend mit einer 29-fachen Zunahme der cAMP-Produktion/Rezeptoren/Granulosazelle) (10).

In allen Zellen, in denen LH- und FSH-Rezeptoren existieren, führt die Applikation von LH oder FSH zu einem Anstieg der cAMP-Konzentrationen (47, 23).

ATP verstärkt im Gegensatz zu GTP die Stimulierbarkeit der ovariellen Adenylcyclase durch LH (9), wobei die Systeme im Follikel und Corpus luteum unterschiedlich zu sein scheinen (20). Während LH auf diese Weise zu einer Vermehrung des cAMP führt, soll auch eine LH-vermittelte Desensibilisierung des Adenylcyclasesystems gegenüber dem stimulatorischen Effekt existieren, die möglicherweise durch Phosphorylierung des Rezeptors zur Abnahme der Rezeptoraktivität führt (32). Ob dieser Mechanismus für die Luteolyse eine Rolle spielt, ist unklar (15).

Die maßgebliche Einwirkung von LH ist für folgende Funktionen allgemein akzeptiert (40). Demnach ist LH maßgeblich beteiligt:

1. bei der Differenzierung der Theka- und Interstitiell-Zellen des Ovars und damit wichtig für die Sekretion von Androgenen und indirekt Östrogenen. Bei der Steroidgenese ist LH

für die mitochondriale Umwandlung von Cholesterol zu Pregnenolon bedeutungsvoll;

2. für das schnelle Wachstum und für die Ruptur von reifen Follikeln. Während der Ovulation kommt es unter dem LH-Einfluß zur Luteinisierung der Granulosa und damit zur Bildung des Corpus luteum. Bezüglich der Bedeutung der LH-Sekretion für die Progesteron-Produktion besteht ein Speziesunterschied. Große Dosen von LH sollen luteolytisch wirken (6). Daneben soll LH die Durchblutung des Ovars steigern (3) und für einige Stoffwechselschritte verantwortlich sein (40).

FSH, zusammen mit LH, soll für folgende Funktionen bedeutungsvoll sein:

1. Östrogenproduktion: Die Metabolisierung von Cholesterol zu Pregnenolon und danach zu Androgenen erfolgt unter LH-Einfluß in den Theka-Zellen. Diese Androgene diffundieren durch die Zellmembran und werden von den Granulosa-Zellen aufgenommen. FSH induziert das aromatisierende Enzymsystem in den Granulosazellen und damit die Umwandlung der in den Theka produzierten Androgenen in Östrogene (31).

2. Follikelreifung und Proliferation der Granulosa: Dieser Effekt ist östrogenabhängig und vermittelt die Induktion der LH-Rezeptoren in der Granulosa.

Insgesamt scheint gesichert, daß Wachstum, Funktion und Umwandlung von Ovarialfollikeln unter der Kontrolle der hypophysären Hormone LH und FSH erfolgen. Eine Hypophysektomie führt nicht nur zu einer Beeinträchtigung der Funktion der Follikeln, sondern auch zu einer Abnahme der Anzahl atretischer Follikel (49).

C. Material und Methoden:

1. Material

Die radioimmunologische Bestimmung von LH und FSH aus dem 24-Stunden-Urin wurde mit folgendem Material durchgeführt:

a) FSH

Hochgereinigtes urinäres FSH mit einer Aktivität von 700 IU/mg sowie ein spezifisches Antiserum wurden von der Firma Serono, Rom, bezogen.

Das lyophilisierte FSH wurde in 200 µl Phosphatpuffer 0,01 Mol., pH 7,4 gelöst und in 20 µl Portionen aufgeteilt, die bei minus 20° eingefroren wurden. Der spezifische Antikörper für FSH wurde in 20 ml Phosphatpuffer 0,01 Mol. und NaCl 0,14 Mol. und EDTA 0,05 Mol., pH 7,4 gelöst und 20 1-ml Portionen zur Verwendung eingefroren, wobei 1 ml bei Gebrauch auf 10 ml mit dem beschriebenen Puffer verdünnt wurde.

b) LH

50 µg hochgereinigtes urinäres HCG (Fa. Serono, Rom) wurde in 500 µl Phosphatpuffer 0,01 Mol., pH 7,4 gelöst und in 50 µl Portionen abgefüllt und eingefroren. Der spezifische Antikörper wurde in 20 ml Phosphatpuffer 0,01 Mol., NaCl 0,14 Mol. und EDTA 0,05 Mol. pH 7,4 gelöst und in 1 ml Portionen aufgeteilt. Bei der Verwendung wurden pro 1 ml noch 9 ml Puffer hinzugegeben. Als zweiter Antikörper wurde Antirabbitglobulin der Firma Wellcome in einer Verdünnung 1:24 verwendet.

c) Aufbereitung des Urins

Zur Bestimmung des Gonadotropingehalts im 24-Stunden-Urin wurden 10 ml von der in einem Plastikgefäß gesammelten 24-Stunden-Urinmenge entnommen und bis zur Bestimmung bei minus 20° eingefroren. Die Gesamtmenge des Sammelurins wurde notiert. Zur Berechnung der 24-Stunden-Ausscheidung wurde die radioimmunologisch ermittelte Gonadotropin-Konzentration in ml mit der Gesamtmenge des Urins (ml) multipliziert.

(Die Angabe der LH und FSH Gesamtausscheidung /24 Std. erfolgt in den Dimensionen IU/24 Std.)

2. Methode des Radioimmunoassays:

In Anlehnung an die von Yalow und Berson 1959 beschriebene radioimmunologische Methode zur Insulinbestimmung wurden im Laufe der Jahre auch für andere Proteohormone Radioimmunoassays entwickelt. Dadurch wurde erstmals eine quantitative Erfassung dieser Hormone mit Serumkonzentrationen im Nano- bzw. Pikogrammbereich möglich. Die Grundlage dieses Verfahrens besteht in einer quantitativen Erfassung einer Antigen-Antikörperreaktion, wobei ein spezifischer Antikörper in gleicher Weise ein zu bestimmendes Hormon wie auch einen "Tracer" (= zugesetztes radioaktiv markiertes Hormon) bindet. Die Markierung des Tracers erfolgt dabei üblicherweise nach der Methode von Greenwood, Hunter und Glover (1963). Mit dieser sogenannten "Chloramin T Methode" wurde auch das in dieser Arbeit verwendete urinaire FSH und LH markiert. Die Trennung der gebundenen und unge-

bundenen Radioaktivität erfolgte nach der Doppelantikörpermethode. Dabei wird durch einen zweiten, gegen den spezifischen ersten Antikörper gerichteten unspezifischen Antikörper ein größerer Komplex gebildet, der sich durch Zentrifugation bei 3000 bis 5000 G vom Überstand abtrennen läßt. Nach Abpipettierung des Überstandes wird so die antikörpergebundene Aktivität meßbar. Die korrespondierenden Hormonkonzentrationen werden über eine Standardkurve abgelesen.

2.1. Herstellung des Tracers:

Die Markierung der hochgereinigten Hormonpräparationen mit Jod 125 erfolgte nach einer Modifikation der von Greenwood und Hunter 1963 beschriebenen Methode:

Reagenzien:

1. 0,5 mCi Natrium Jod 125 (Firma Hoechst) gelöst in 10 μ l Phosphatpuffer 0,05 Mol. pH 7.5
2. Chloramid T Lösung (25 mg) gelöst in 10 ml PO_4 Puffer 0,5 Mol. pH 7.5.
3. Natrium Disulfit 25 mg gelöst in 10 ml PO_4 Puffer 0,05 Mol. pH 7.5
4. Albumin Puffer 2 % (20 mg Rinderserumalbumin) (Firma Behring) gelöst in 1 ml PO_4 Puffer
5. Veronal Puffer 0,07 Mol. pH 8.6

Markierung von FSH

Zur Markierung wurde in ein Eppendorfgefäß nacheinander pipettiert:

10 μ l (= 0,5 mCi) NaJ/125

20 μ l der Chloramin-T Lösung

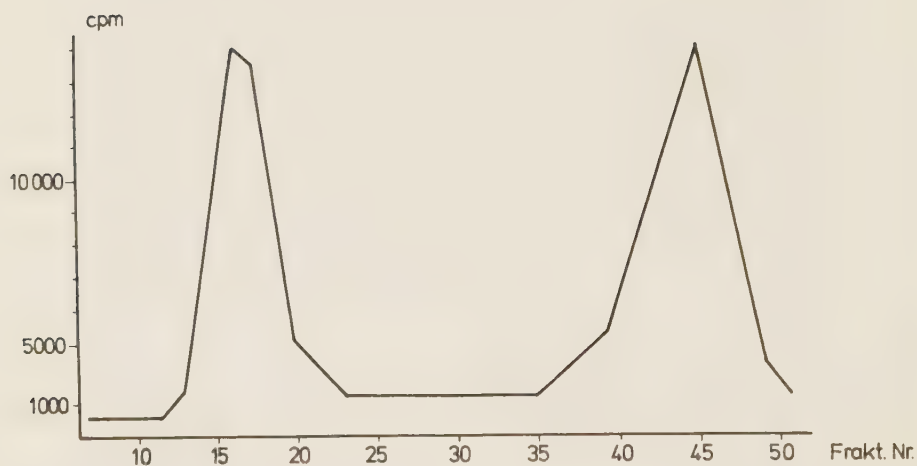


Abb.: 1 Eluationsprofil der FSH-Markierung. Die Chromatographie erfolgte über eine Sephadex G 50-Säule. Das Eluat wurde in 0,5 ml Portionen aufgefangen. Peak 1 (Frakt.-Nr. 12-23) beinhaltet neben radioaktiv markierten Fragmenten und Aggregaten das markierte Hormon. Peak 2 (Frakt.-Nr. 35-50) besteht aus einem Gemisch von Natriumjodid und Kaliumjodid.

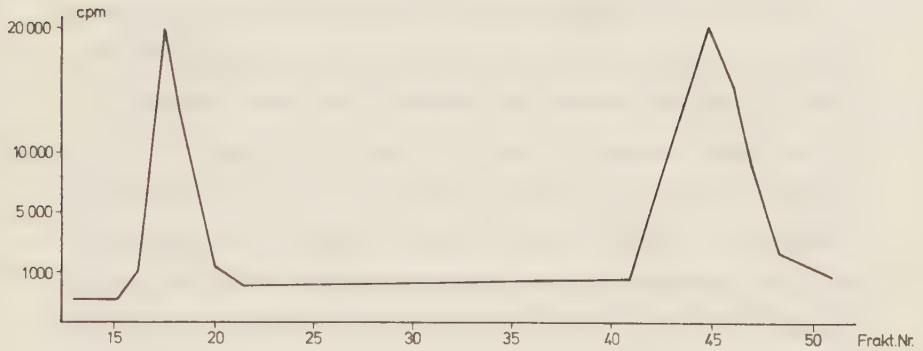


Abb.: 2 Eluationsprofil der LH-Markierung. Die Chromatographie erfolgte über eine Sephadex G 50-Säule. Das Eluat wurde in 0,5 ml Portionen aufgefangen. Peak 1 (Frakt.-Nr. 15-22) beinhaltet neben radioaktiv markierten Fragmenten und Aggregaten das markierte Hormon. Peak 2 (Frakt.-Nr. 41-50) besteht aus einem Gemisch von Natriumjodid und Kaliumjodid.

Der Oxydationsprozeß wurde nach genau 30 Sekunden durch 50 µl Natrium-disulfit-Lösung gestoppt. Nach weiteren 25 Sekunden wurde das Reaktionsgemisch in 200 µl der 2 %igen Albumin Pufferlösung aufgenommen und auf eine Sephadex G 50 Säule, (2,4 g Sephadex G 50, Säule: 1cm Durchmesser und 25 cm Länge) die vorher mit 2 %iger Rinder-albuminlösung abgesättigt worden war, aufgegeben. Die Elution erfolgte mit Veronalpuffer 0,07 Mol. Es wurden Portionen von 0,5 ml aufgefangen. Nachdem die markierte Fraktion erfahrungsgemäß zwischen 7 und 12 ml Eluat gewonnen wurde, wurden zur Verhinderung der Anlagerung von Eiweißmolekülen an der Glaswand in die entsprechenden Gefäße vor dem Auffangen 0,5 ml 5 %ige PSA-Veronal Pufferlösungen gebracht. Abb. 1 gibt eine nach diesem Vorgehen typische Elutionskurve für FSH, wobei der erste Peak das markierte Proteohormon und Peak 2 den Natrium/Kalium Jodid-125 Überschuß anzeigt. Eine optimale Bindungskapazität mit dem ersten Antikörper fand sich bei den Fraktionen im absteigenden Schenkel des Protein-Peaks. Aus diesem Grund wurde für den Radioimmunoassay der Tracer aus diesen Fraktionen (Nr. 17 - 23) benützt.

Markierung von LH

Die Markierung von LH erfolgte ebenso wie die von FSH. Folgende Reagenzien wurden nacheinander pipettiert:

10 µl (= 0,5 mCi) NaJ 125

20 µl Chloramin-T-Lösung

50 µl Natrium-disulfit-Lösung nach 50 sec.

200 µl Albumin-Puffer

Die Chromatographie und das Auffangen des Eluats erfolgte ebenso nach dem für FSH beschriebenen Vorgang. In den mit 0,5 ml 5 %iger Veronal-Puffer-Lösung vorbereiteten Gefäßen wurde das Eluat aufgefangen. Abb. 2 zeigt die Eluationskurve für LH, wobei der erste Peak wieder das markierte Proteohormon und der zweite Peak den Na-K-Jodid Überschuß zeigt.

Eine optimale Bindungskapazität für den ersten Antikörper fand sich bei den Fraktionen im absteigenden Schenkel des Hormonpeaks. Deshalb wurden für den LH-Radioimmunoassay die Fraktionen 18 - 20 verwendet.

3. Charakteristik des Radioimmunoassays:

1. Kreuzreaktivität

a) FSH

Für LH, TSH und Prolaktin wurde die Kreuzreaktivität geprüft. In den eingesetzten Konzentrationen (siehe Abb. 3) fand sich keine Kreuzreaktivität für die untersuchten Hormone (Kreuzreaktion unter 1 %).

b) LH

FSH, TSH und Prolaktin wurden zur Untersuchung der Kreuzreaktivität eingesetzt. Abb. 4 zeigt, daß in den untersuchten Konzentrationen keine Kreuzreaktivität für diese Hormone besteht (Kreuzreaktion unter 1 %).

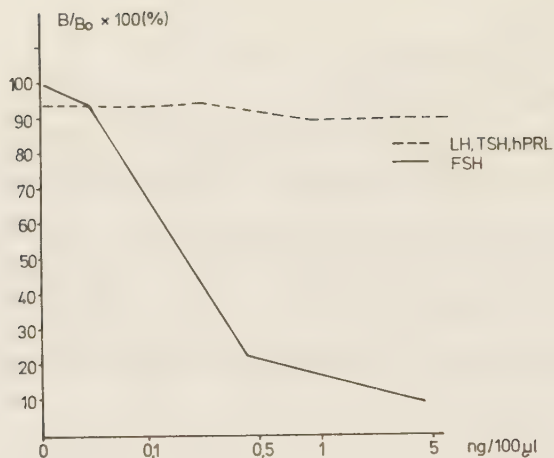


Abb. 3 Kreuzreaktion von FSH gegen LH, TSH, hPRL. Die Kreuzreaktion liegt unter 1%. Die Auftragung erfolgte halb-logarithmisch.

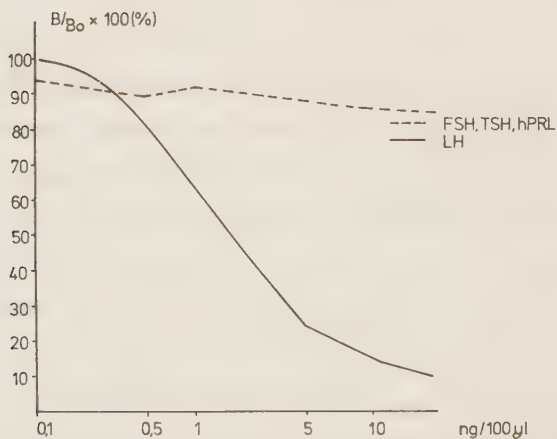


Abb.: 4 Kreuzreaktion von LH gegen FSH, TSH, hPRL. Die Kreuzreaktion liegt unter 1%. Die Auftragung erfolgte halb-logarithmisch.

3.2. Präzision:

a) FSH

Zur Bestimmung der Intraassayvariation wurde in einem Ansatz 10mal die gleiche Urinprobe gemessen. Dabei ergab sich ein Variationskoeffizient von 5,9 %.

Zur Bestimmung der Interassayvariation wurde in 6 verschiedenen Ansätzen 2 verschiedene Urinproben mit unterschiedlicher FSH-Konzentration gemessen. Dabei ergab sich ein Interassayvariationskoeffizient von 8 % (Durchschnittswert 30 mE/ml) bzw. 12 % (Durchschnittswert 7.3 mE/ml)

b) Bei dem RIA für LH lag der Intraassayvariationskoeffizient bei 6 %. Der Interassaykoeffizient lag bei einer erhöhten Konzentration von ca 15 mE/ml bei 7 % und bei einem Normalwert von 6.3 mE/ml bei 13 %.

4. Durchführung des Radioimmunoassays:

Für jede Urinbestimmung wurde ein doppelter Ansatz durchgeführt, die Standardkurve für jede Bestimmungsserie wurde in einer 3fachen Bestimmung ermittelt.

1. Standardkurve

Zur Ermittlung der Standardkurve wurden in absteigender Konzentration pro Bestimmungsröhrchen 200 µl 2nd IRP Verdünnung, beginnend bei einer Verdünnung von 125 mE bis 0,25 mE angesetzt. Gleichzeitig wurden 200 µl Anti-FSH bzw. LH zugesetzt. Nach 24stündiger Vorinkubation wurden 100 µl Tracer zugegeben (20.000 cpm/100 µl, entsprechend ca 3,8 ng Hormon).

Nach 24 Stunden erfolgte die Zugabe von 100 µl der zweiten Antikörperverdünnung (Antirabbitserum). Nach weiteren 48 Stunden wurde 30 Minuten bei 5000 ITM zentrifugiert und anschließend der Überstand abgesaugt. Das Sediment wurde in einem Counter (Berthold-Friesike, BF 5300) gemessen. Während der Inkubation wurden die Proben bei 4°C gehalten. Die Standardkurven für FSH und LH sind in Abb. 5 bzw. 6 dargestellt. Gleichzeitig ist die Parallelität einer Urinverdünnungsreihe dargestellt, die die Richtigkeit der Methode für die urinäre LH- und FSH-Bestimmung zeigt.

2. Empfindlichkeit der Methode:

FSH 0,1 mE/ml (2nd IRP) ($B_0 \pm 3$ SD)

LH 0,7 mE/ml (2nd IRP für LH) ($B_0 \pm 3$ SD)

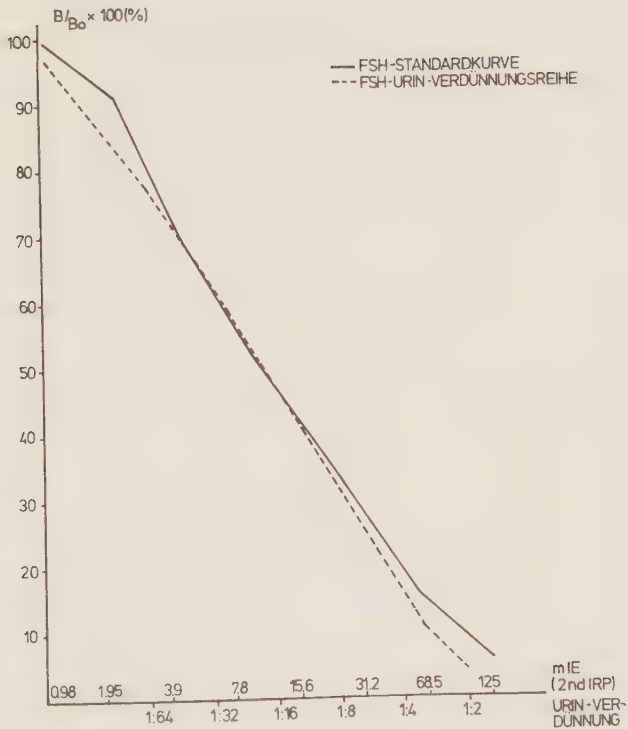


Abb.: 5 FSH-Standardkurve

Eine Verdünnungsreihe aus Menopausenurin ergibt einen parallelen Verlauf zur FSH-Standardkurve.

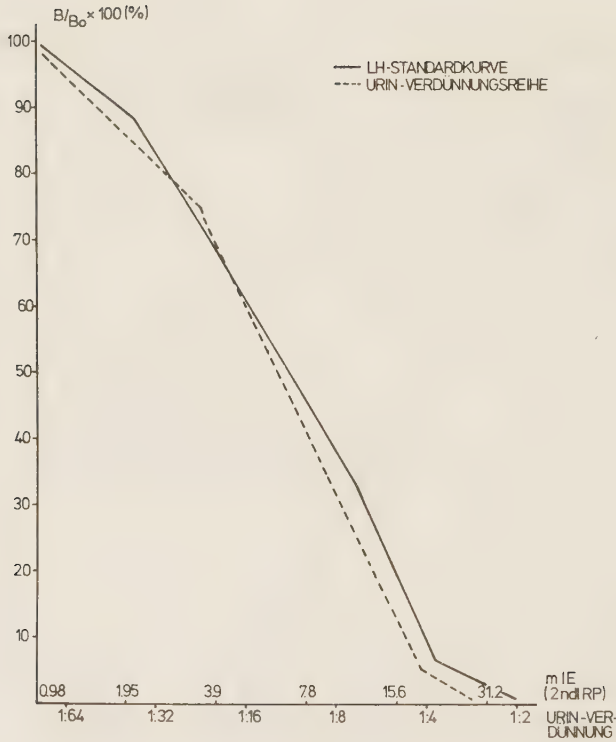


Abb.: 6 LH-Standardkurve

Eine Verdünnungsreihe (1:2) aus Menopausenurin ergibt einen parallelen Verlauf zur LH-Standardkurve.

D. Ergebnisse:

1. Normalwerte bei Frauen mit ovulatorischem Zyklus

Bei 5 Frauen mit ovulatorischem Zyklus wurde täglich aus dem 24-Stunden-Urin LH und FSH bestimmt. Gleichzeitig wurden bei einer von ihnen täglich die Serumkonzentrationen von LH und FSH gemessen. Die Basaltemperaturkurven zeigten bei allen einen biphasischen Verlauf. Tabelle 1 zeigt Alter, Menarche, Zyklusdauer (Tage) und gynäkologische Anamnese dieser Frauen.

Tab. 1:

Werte bei normal menstruierenden Frauen

	Patientin	Alter	Menarche	Zyklusdauer	Anamnese
1.	M. M.	22	13	30	Kinder O
2.	D. S.	19	12	31	Kinder O
3.	M. E.	26	12	27	Kinder O
4.	R. M.	19	12	29	Kinder O
5.	M. U.	26	12	34	Kinder O

Die LH- und FSH-Gesamtausscheidung im 24-Stunden-Urin ergab bei diesen Patientinnen folgende Ergebnisse, (Tabelle 2) wobei der Tag des LH-Peaks als Tag 0, die Tage vor dem LH-Peak mit minus und die Tage nach dem LH-Peak mit plus gekennzeichnet sind. Außerdem wurde der LH/FSH-Quotient berechnet. In der Abb. 7 sind die Ergebnisse für FSH graphisch dargestellt, wobei diese 5 Kurven übereinander projiziert sind. Abb. 8 zeigt die Werte für LH.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich folgende Normalwerte ableiten:

Tab. 2: LH- und FSH-Ausscheidung im Urin, LH : FSH bei 5 Frauen mit ovulatorischen Zyklen.
Der Tag 0 ist der Tag des LH-Peaks, prä- und postovulatorisch sind die Tage mit +
oder - gekennzeichnet.

Tage	Pat1 (M.M.)			Pat2 (D.S.)			Pat3 (M.E.)			Pat4 (R.M.)			Pat5 (M.U.)		
	LH	FSH	LH:FSH	LH	FSH	LH:FSH	LH	FSH	LH:FSH	LH	FSH	LH:FSH	LH	FSH	LH:FSH
- 19				4,3	5,0	0,9							3,6	9,1	0,4
- 18				8,1	5,8	1,4							4,2	8,0	0,5
- 17				6,4	5,1	1,3							5,2	8,9	0,6
- 16				0,0	8,4	1,2							6,0	7,0	0,9
- 15				7,7	10,4	0,7				20,8	9,4	2,2	7,5	5,6	1,3
- 14				8,6	2,4	3,6				16,8	7,7	2,2	7,1	6,1	1,2
- 13				8,2	4,4	1,9				19,8	17,8	1,1	8,3	5,8	1,4
- 12	12,5	9,3	1,3	8,8	10,0	0,9	7,4	11,3	0,7	19,9	9,3	2,1	10,8	10,4	1,0
- 11	-	-	-	4,7	5,9	0,8	-	-	-	27,1	8,4	3,2	1,8	6,0	0,3
- 10	7,4	6,1	1,2	3,3	2,6	1,3	13,3	13,0	1,0	16,5	9,0	1,8	2,8	5,0	0,6
- 9	5,4	1,5	3,6	12,9	5,7	2,3	6,9	7,5	0,9	14,0	5,3	2,6	3,6	8,8	0,4
- 8	3,1	9,5	0,3	4,6	3,8	1,2	6,4	5,2	1,2	21,4	6,6	3,2	3,1	7,8	0,4
- 7	7,7	5,8	1,3	16,0	4,8	3,3	12,3	9,5	1,3	25,8	7,1	3,6	13,4	9,3	1,4
- 6	2,8	8,5	0,3	21,6	9,0	2,4	12,7	12,9	1,0	-	9,7	-	14,9	13,4	1,1
- 5	6,5	6,3	1,0	12,5	7,0	1,8	17,0	11,2	1,5	18,9	15,8	1,2	28,8	11,6	2,5
- 4	0,7	3,8	0,2	10,9	5,1	2,1	-	-	-	48,5	10,8	4,5	15,6	5,7	2,7
- 3	1,4	2,1	0,7	8,7	5,2	1,7	20,6	14,5	1,4	53,3	9,5	5,6	12,2	9,1	1,3
- 2	-	-	-	15,4	8,4	1,8	20,0	14,9	1,3	33,8	7,0	4,8	-	-	-
- 1	3,8	3,7	1,0	15,5	16,4	0,9	46,9	37,9	1,2	77,3	11,6	6,7	34,4	12,6	2,7
0	95,6	20,4	4,7	25,7	21,7	1,2	18,7	41,4	2,9	118,8	29,7	4,0	41,4	21,1	1,9

Fortsetzung Tab. 2:

Tage	Pat1 (M. M.)			Pat2 (D. S.)			Pat3 (M. F.)			Pat4 (R. M.)			Pat5 (M. U.)		
	LH	FSH	LH:FSH	LH	FSH	LH:FSH	LH	FSH	LH:FSH	LH	FSH	LH:FSH	LH	FSH	LH:FSH
+ 1	27,0	9,8	2,8	5,1	4,7	1,1	20,4	14,4	1,4	114,0	15,7	7,3	18,3	8,3	2,2
+ 2	5,3	1,8	2,9	18,8	3,6	5,2	-	-	-	113,4	12,0	9,4	6,2	7,8	0,8
+ 3	12,1	3,0	4,0	12,0	3,0	4,0	32,6	11,6	2,8	75,6	12,8	5,9	6,9	9,2	0,8
+ 4	39,4	5,7	6,9	13,2	3,1	4,3	21,0	9,6	2,2	104,0	14,0	7,4	7,0	6,9	1,0
+ 5	7,6	2,8	2,7	3,9	1,3	3,0	27,7	11,2	2,5	56,0	15,4	3,6	3,1	3,6	0,9
+ 6	16,0	4,8	3,3	-	2,0	-	19,5	11,8	1,7	61,4	12,6	4,9	9,4	7,3	1,3
+ 7	22,8	2,9	7,9	2,0	2,3	0,9	5,8	5,0	1,2	22,0	8,6	2,6	-	-	-
+ 8	9,4	2,1	4,5	1,6	1,7	0,9	5,4	4,3	1,3	28,2	13,3	2,1	9,5	5,1	1,9
+ 9	4,1	2,0	2,1							37,1	10,4	3,6	9,2	4,2	2,2
+ 10	4,4	2,2	2,0							49,4	8,1	6,1	7,6	5,8	1,3
+ 11	14,3	1,4	10,2							18,6	10,4	1,8	2,3	5,0	0,5
+ 12										15,3	10,3	1,5	9,4	9,4	1,0

1 21 1

Normalwerte bei ovulatorischen Zyklen (IU/24 Std. $\pm$ S)

	Präovulatorisch	Ovulationstermin	Postovulatorisch
LH	14,2 $\pm$ 8,5	80,0 $\pm$ 39,2	21,8 $\pm$ 13,3
FSH	8,8 $\pm$ 2,8	26,9 $\pm$ 8,0	6,9 $\pm$ 3,4

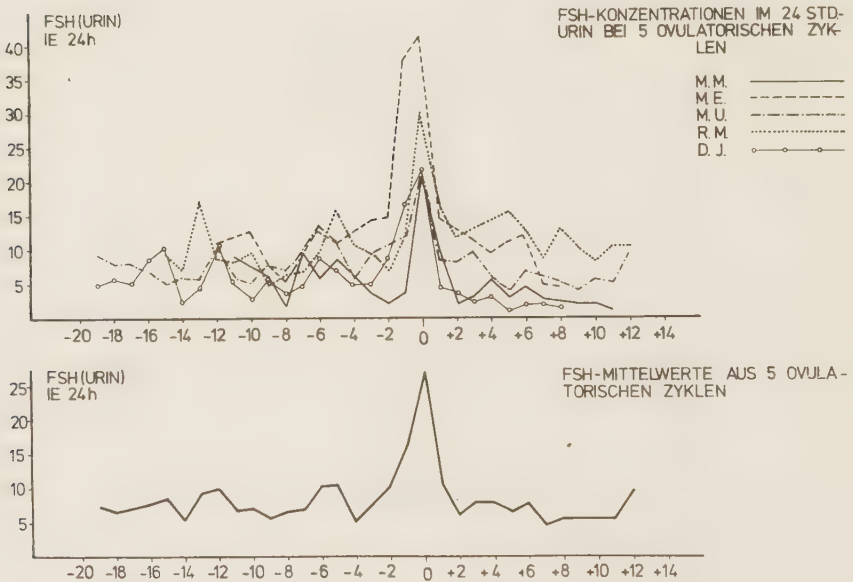


Abb.: 7 FSH-Konzentrationen im 24-Stunden-Urin von 5 Frauen mit ovulatorischen Zyklen. Mit Tag 0 ist der Tag der Ovulation bezeichnet. Am Ovulationstag ist bei allen Frauen ein deutlicher Peak zu sehen. In der unteren Darstellung sind die arithmetischen Mittelwerte aus den 5 Zyklen aufgezeichnet.

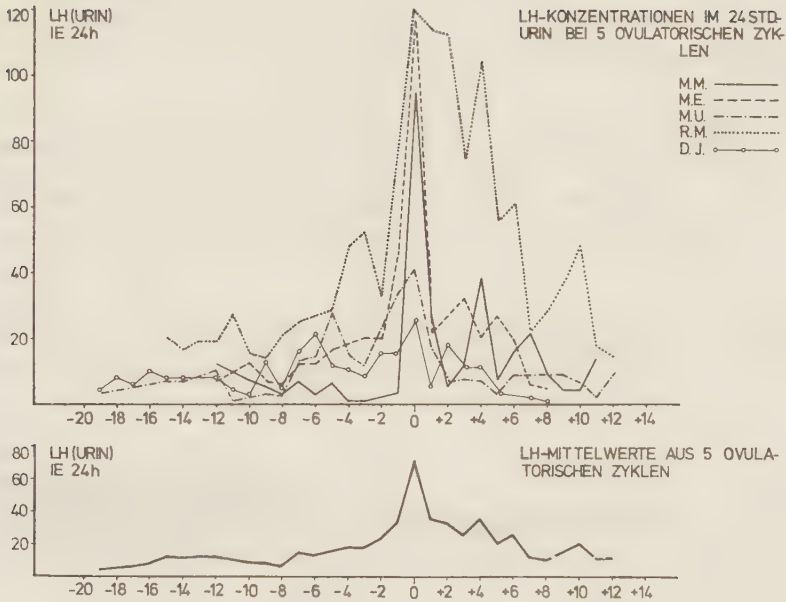


Abb.: 8 LH-Konzentrationen im 24-Stunden-Urin bei 5 Frauen mit ovulatorischen Zyklen. Mit Tag 0 wurde der Tag der Ovulation bezeichnet. Trotz individueller Schwankungen ist bei allen Frauen ein präovulatorischer Anstieg und ein deutlicher Peak am Ovulationstag zu sehen.

In der unteren Darstellung sind die arithmetischen Mittelwerte aus den 5 Zyklen aufgezeichnet.

2. Normalwerte bei Frauen in der Postmenopause:

Bei 14 Frauen wurden zu verschiedenen Zeiten nach Finsetzen der Menopause die LH- und FSH-Ausscheidungen im 24-Stunden-Urin gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Abb. 9 zeigt die Werte in Bezug zu Normalwerten.

Tab. 3: Werte bei Frauen in der Postmenopause, Jahre seit letzter Blutung chronologisch, Alter bei der letzten Blutung, LH-FSH-Werte, LH/FSH-Quotient

Patientin	Jahre seit letzter Blutung	Alter bei letzter Blutung	LH	FSH	LH zu FSH
1. S. M.	1/2	50	144,7	49,8	2,9
2. E. M.	1	50	18	7,5	2,4
3. L. A.	1	58	32	16	2,0
4. S. G.	2	54	103,8	61,3	1,7
5. E. I.	2	52	63,5	64,4	0,4
6. N. N.	2	51	112,5	20,7	5,4
7. L. M.	2	53	38,9	29,1	1,3
8. G. E.	2	56	27,1	31,3	0,9
9. N. D.	2	45	73,3	25,6	2,9
10. S. H.	2	54	149,4	62,3	3,4
11. R. R.	6	48	38,2	22,4	1,7
12. W. M.	7	48	87	9,4	9,2
13. B. H.	10	52	56,3	39,1	1,4
14. K. A.	11	52	84,0	18,6	4,5
15. L. D.	Klimakterium	37	8,1	1,3	6,2
16. D. T.	"	46	5,9	6,4	0,9
17. F. H.	"	51	21,5	8,9	2,4

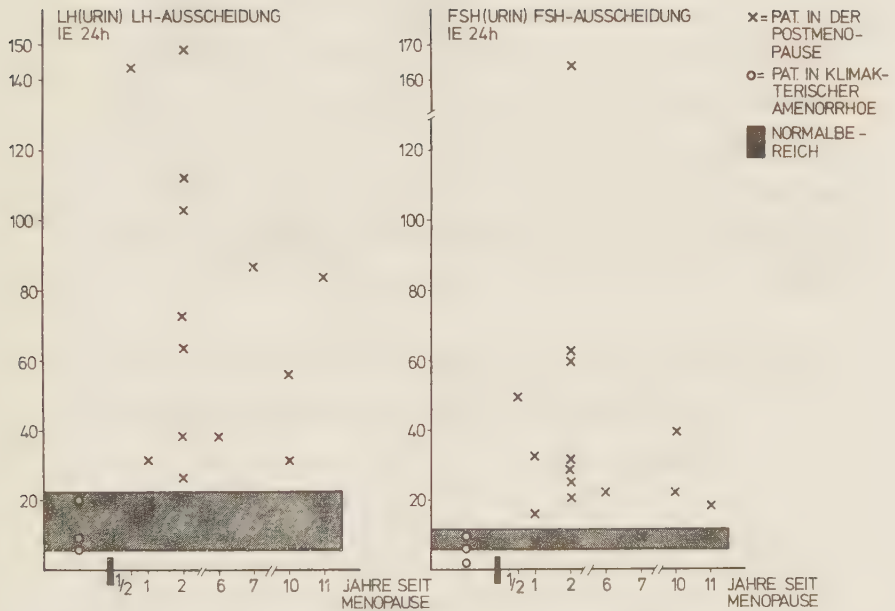


Abb.: 9 LH- und FSH-Werte im Urin bei 16 Patientinnen in der Postmenopause und bei 3 Patientinnen im Klimakterium. Der Bereich normal menstruierender Frauen ist grau dargestellt. Die Werte für Patientinnen im Klimakterium liegen im Norm- oder Subnormbereich. Die Werte für Patientinnen in der Postmenopause sind insgesamt erhöht.

3. Patientinnen mit primärer Amenorrhoe:

1. Hypogonadotroper Hypogonadismus

Bei 2 Patientinnen mit hypogonadotropem Hypogonadismus und mit Anosmie (Kallmann-Syndrom) wurden die LH- und FSH-Werte aus dem 24-Stunden-Urin bestimmt. Laparoskopisch fanden sich bei beiden normal angelegte Ovarien, bei denen keine Anzeichen von Aktivität festgestellt wurden (Abb.10). Abb.11 zeigt die LH- und FSH-Konzentrationen im Urin im Vergleich zu normalen Konzentrationen.

Tab. 4: LH- und FSH-Konzentrationen im 24-Stunden-Urin und TGA von Patientinnen mit hypogonadotropem Hypogonadismus

Patientin	Alter	Diagnose	LH	FSH	TGA
M. M.	25	Kallmann-Syndrom	8,0	1,5	0
B. R.	25	Kallmann-Syndrom	6,5	4,2	2,0



Abb. 10 Laparoskopische Darstellung des rechten Ovars der Patientin B. R.

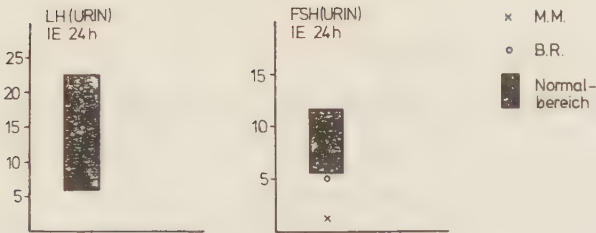


Abb.: 11 LH- und FSH-Konzentrationen bei 2 Patientinnen mit Kallmann-Syndrom. Der Bereich normal menstruierender Frauen ist grau dargestellt.

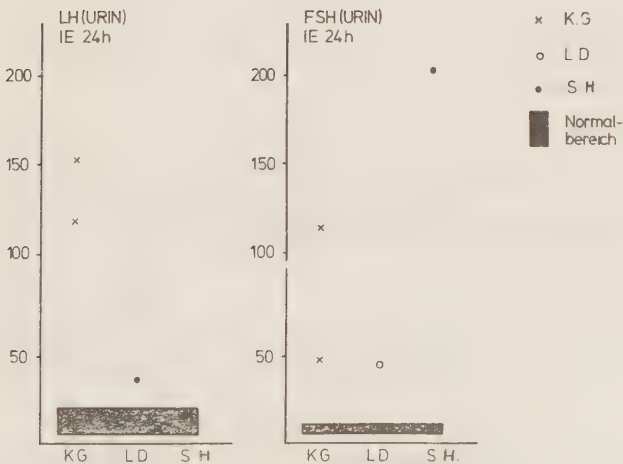


Abb.: 12 LH und FSH im Urin bei 3 Patientinnen mit hypergonadotropem Hypogonadismus. Auffällig ist bei Patientin S. H. eine Dissoziation von LH und FSH.

2. Hypergonadotroper Hypogonadismus

3 Patientinnen mit hypergonadotropem Hypogonadismus wurden trotz unterschiedlicher Pathogenese wegen der endokrino-logischen Ähnlichkeit zusammengefaßt.

1. Bei Patientin K. G. (33 Jahre) wurden laparoskopisch beidseits rudimentäre Ovarialanlagen gefunden. Die LH- und FSH-Werte in 1jährigem Abstand finden sich in Tab. 5
2. Bei Patientin L. D. (25 Jahre) besteht ein Turner-Syndrom vom Mosaiktyp (Karyotyp 45 X, 46 XX). Die LH- und FSH-Werte sind in Abb.12 dargestellt.
3. Eine andere Ursache war verantwortlich für die hypergonadotrope primäre Amenorrhoe der Patientin S. H. (28 Jahre), die bei einer normalen LH-Urinausscheidung eine stark erhöhte FSH-Urinsekretion hat. Bei dieser Patientin ist ein FSH-produzierender Hypophysentumor bisher nicht ausgeschlossen.

Tab. 5: LH- und FSH-Konzentrationen im 24-Stunden-Urin von
3 Patientinnen mit hypergonadotropem Hypogonadismus

Patientin	Alter	Diagnose	LH	FSH	TGA
K. G.	33	Gonadenysgenese	121,9	117,5	
			156,3	49,4	
L. D.	25	Turner-Syndrom (Karyotyp 45 X/ 46 XX)	41,4	46,3	36,4
S. H.	28	V. a. FSH-produ- zierendes Hypo- physenadenom	14,1	205,9	72,0

4. Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe

1. Anorexia nervosa

2 Patientinnen mit Anorexia nervosa wurden untersucht. Dabei wurden die in Tabelle 6 aufgeführten Befunde erhoben.

Tab. 6: Anamnese, LH, FSH und TGA bei 2 Patientinnen mit Anorexia nervosa

Patientin	Alter	Sek. Amenorrhoe seit	Größe	Gewicht	Urin-LH	Urin-FSH	TGA
G. M.	20	6 Jahren	158	40	8,8	10,8	unter 2
V. J.	18	3 Jahren	174	52	12,1	1,9	5,4

2. Normoprolaktinaemische sekundäre Amenorrhoe

Bei 2 Patientinnen mit einer mehrjährigen sekundären Amenorrhoe nach Absetzen der Einnahme ovulationshemmender Substanzen ergaben sich im 24-Stunden-Urin Konzentrationen für LH von 14,1 bzw. 9,9 und für FSH von 18,0 bzw. 2,8 IE/24 Std.. Die Serumprolaktinkonzentration war in beiden Fällen im Normbereich. Die biologische Bestimmung der Gesamtgonadotropine ergab bei beiden Patientinnen jedoch nicht meßbare bzw. stark erniedrigte Gonadotropinwerte. Verglichen mit den Normalbereichen lagen bei beiden Patientinnen die LH- und FSH-Urinkonzentrationen im Normbereich. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 7 und 8 wiedergegeben.

Tab. 7: Anamnese bei 2 Patientinnen mit post-pill-Amenorrhoe

Patientin	Alter	Menarche	Zyklus	Ovulations- hemmer	sek. Amenorrhoezeit	Gestagen- test	Clomiphentest	Besonderheit
W. D.	25	14	14-21/7	4 Jahre	2 Jahre	+	-	Juv. Diabetes
M. R.	32	13	35/8	6 Jahre	1 1/2 Jahre	0	0	

Tab. 8: Urin-LH, FSH-Werte, Serum LH-FSH-hPRL-Werte, TGA und Cytologie bei 2 Patientinnen mit post-pill-Amenorrhoe

Patientin	Alter	Urin LH	FSH	LH,FSH	Serum LH	FSH	hPRL	TGA	Cytologie
W. D.	25	14,1	18,0	0,8	1,8	2,8	168	<2	EI 5% MJ 0/30/67/3
M. R.	32	9,9	2,8	3,5	0,82	1,55	405	2,9	EI 15% MJ 0/0 /95/5

5. Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe

Die hyperprolaktinämische Amenorrhoe stellt eine Sonderform der Amenorrhoe dar. Falls radiologisch der Verdacht auf einen Hypophysentumor nicht gestellt wird, ist bei Prolaktinspiegeln über 2000 $\mu\text{E/ml}$ das Vorliegen eines Prolaktinoms wahrscheinlich. Bei Konzentrationen über 4000 $\mu\text{E/ml}$ ist ein Prolaktinom als gegeben anzunehmen.

Bis zur Zeit gelten das Argonz-Ahumada-del-Castillo-Syndrom, das Chiari-Frommel-Syndrom und das Forbes-Albright-Syndrom als verschiedene Krankheiten. Durch die Möglichkeit der Prolaktinbestimmung konnten alle diese Erkrankungen auf ein gemeinsames pathophysiologisches Prinzip zurückgeführt werden, der Hyperprolaktinämie.

1. Patientinnen mit vergrößerter Sella turcica:

Bei 4 Patientinnen konnte eine vergrößerte Sella turcica nachgewiesen werden. Die Anamnesen und Befunde der Patientinnen sind in der Tabelle 9 und 10 zusammengefaßt.

Tab. 9: Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe bei vergrößerter Sella turcica

Patientin	Alter	sek. Amenorr. seit	Galak.	Gestagentest	Clomiphentest	Resonderheiten
M.	25	6 Jahren	bds.	positiv	negativ	Grav. durch CB 154
P.	25	5 Jahren	bds.	negativ	negativ	Grav. durch CB 154
Sch.	28	1 Jahr	bds.	negativ	negativ	Grav. durch CB 154
M. A.	26	Oligomenorrhoe seit Menarche	negativ	negativ	negativ	Komb. von CB 154 und Dyneric, ovulatorischer Zyklus

Tab. 10: Werte der Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe bei vergrößerter Sella

Patientin	uLH	uFSH	sLH	sFSH	hPRL	TGA
M.	7,7	6,1	7,2	2,0	2000	unter 2
P.	9,4	8,2	2,9	0,5	1900	unter 2
Sch.	20,7	9,0	3,9	4,2	1090	unter 2
M. A.	80,9	3,0	20,0	4,0	1050	unter 2

Bei der Patientin M. A. wurden wegen der erhöhten LH-Konzentrationen im Urin und Serum bei normalen FSH-Konzentrationen zu verschiedenen Zeiten Urin- und Serumproben entnommen. Dabei ergaben sich ständig erhöhte LH-Konzentrationen im Urin und Serum. Tabelle 11 gibt die gemessenen Werte wieder.

Tab. 11: Gonadotropinewerte der Patientin M. A., hyperprolaktinämische Amenorrhoe bei vergrößerter Sella turcica.

uLH	uFSH	sLH	sFSH	hPRL
80,9	3,0	20,0	4,0	1050
83,3	14,9	10,8	4,6	217 (unter Bromokryptintherapie)
69,3	6,9	14,4	4,6	260
107,6	7,8	-	-	-
50,6	2,9	15,0	3,9	120

Die bei hyperprolaktinämischen und normoprolaktinämischen Serumkonzentrationen erhöhten LH-Konzentrationen im Urin und Serum bei normalen FSH-Konzentrationen über den Zeitraum von mehreren Monaten weisen neben der erhöhten Prolaktinsekretion, die allerdings durch Bromokryptin suppremiert werden kann, auf eine autonome LH-Sekretion bei normaler FSH-Sekretion hin. Nachdem Versuche mit Clomiphen und Bromokryptin zeitweise zu ovulatorischen Zyklen geführt haben, konnte im weiteren Verlauf auch durch Gabe von Gonadotropinen kein ovulatorischer Zyklus mehr ausgelöst werden.

2. Patientinnen mit normaler Sella turcica:

Bei 8 Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe fand sich eine radiologisch normale Sella turcica. Die anamnestischen Daten sind in Tabelle 12 zusammengefaßt. In den meisten dieser Fälle fand sich gleichzeitig eine beidseitige Galaktorrhoe, die den Patientinnen vorher vielfach unbekannt war. Erst durch Massage der Brust und anschließender Expression der Mamillen wurde die milchige Sekretion der Mammae nachweisbar. Tabelle 13 gibt die gemessenen Urinkonzentrationen von LH und FSH, sowie die Serumprolaktinkonzentrationen (Mikroeinheiten pro ml MRC Standard 71/222) wieder. Bemerkenswert ist, daß die LH-Konzentrationen im Urin sowie in den meisten Fällen auch die FSH-Konzentrationen subnormal oder im Normbereich sind.

Tab. 12: Klinische Daten und Anamnesen von Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe bei normalem Sellabefund

Patientin	Alter	sekundäre Amen. seit	Galaktorrhoe	Gestagen-test	Clomiphen-test	Besonderheiten
N.	31	11 Jahren	bds.	negativ	negativ	Grav. durch CB 154
W.	31	3 Jahren	bds.	positiv	negativ	Grav. durch CB 154
M.	36	6 Jahren	bds.	negativ	negativ	Grav. durch CB 154
J.	41	4 Jahren	bds.	negativ	negativ	
D.	31	1/2 Jahr	negativ	positiv	nicht durchgeführt	
W.	28	1/2 Jahr	negativ	positiv	negativ	
Sch.	34	10 Jahren	bds.	negativ	negativ	ovulatorische Zyklen durch Prolaktinsuppression mit CB 154
U.	25	1/2 Jahr	negativ	positiv	positiv	

Tab. 13: LH- und FSH-Konzentrationen im 24-Stunden-Urin, LH- und FSH-Konzentrationen im Serum, Prolaktinkonzentrationen und biologische Aktivität der Gonadotropinkonzentration im 24-Stunden-Urin bei Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe und normalem Sellabefund.

Patientin	uLH	uFSH	sLH	sFSH	hPRL	TGA
N.	20,1	5,8	4,2	1,8	580	
W.	22,5	11,5	5,2	5,5	1620	4,9
M.	18,5	13,8	1,2	2,5	2045	6,2
I.	8,5	1,7	2,1	4,2	645	45,2
D.	8,6	3,2	0,7	3,4	900	66,9
W.	32,2	20,7	8,5	7,2	600	10,3
Sch.	8,5	9,9	2,6	9,9	1600	unter 2
U.	26,0	3,3	3,4	3,2	675	27,6

3. Veränderungen der LH- und FSH-Urinkonzentrationen während einer prolaktinsupprimierenden Therapie mit CB 154.

Bei 2 Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe und normalem Sellabefund wurden die LH- und FSH-Konzentrationen im 24-Stunden-Urin vor und während der Therapie mit CB 154 gemessen. Während sich anfangs bei beiden Patientinnen LH- sowie FSH-Konzentrationen im unteren Normbereich fanden, stiegen im Laufe der Behandlung die LH- und FSH-Ausscheidungen im 24-Stunden-Urin leicht an. Abb. 13 und 14 sowie Tabelle 14 geben die gemessenen Werte im einzelnen wieder. In den im Serum gemessenen LH- und FSH-Basalkonzentrationen lassen sich diese Bewegungen nicht ablesen.

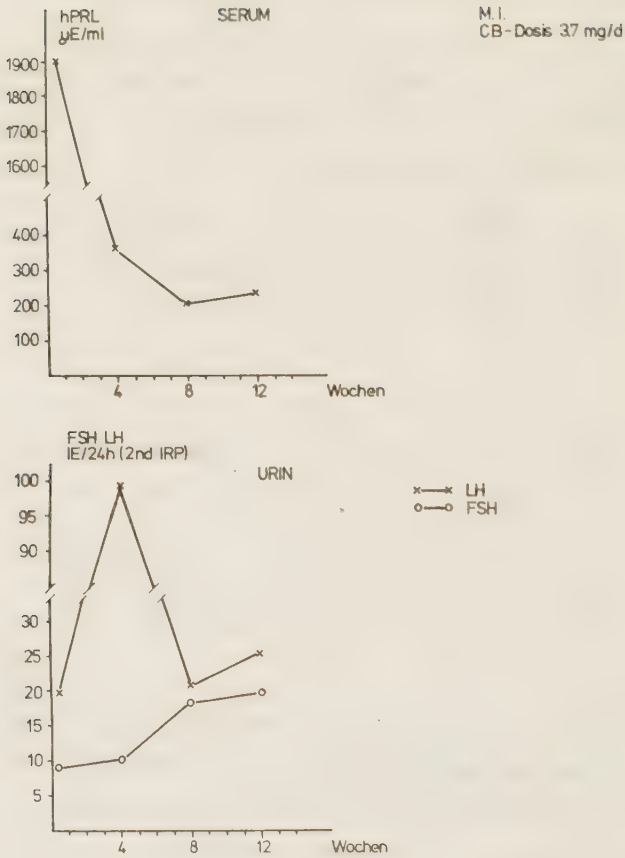


Abb.: 13 Verlauf von hPRL im Serum und LH, FSH im Urin bei einer Patientin mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe während der Behandlung mit Bromokryptin (3,7 mg/die).

Tab. 14: LH- und FSH-Konzentrationen im 24-Stunden-Urin (IE/d) während der Bromokryptinbehandlung von 2 Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe.

Patientin	Behandlungsdauer (Wochen)	Prolaktin, uE/ml	LH (IE/d)	FSH (IE/d)	Behandlungserfolg
S. W.	0	1600	8,5	9,9	
	0	1600	10,8	6,7	
	1	350	20,6	12,4	
	1	280	4,2	4,0	
	2	280	5,4	11,1	
	3	185	4,5	18,6	
	4	195	5,0	18,6	
	5	210	13,3	29,3	
	7	240	16,5	10,2	
	7	210	15,9	19,2	
	10	212	71,3	18,2	Ovulation
	13	158	26,9	21,2	
	17	182	25,7	25,3	Ovulation
M. I.	0	1900	12,8	9,0	
	0	1700	19,7	8,6	
	4 CB-Dosis 3,7	365	98,1	10,4	
	8	215	21,1	18,4	ovulatorischer Zyklus
	12	240	25,6	19,2	

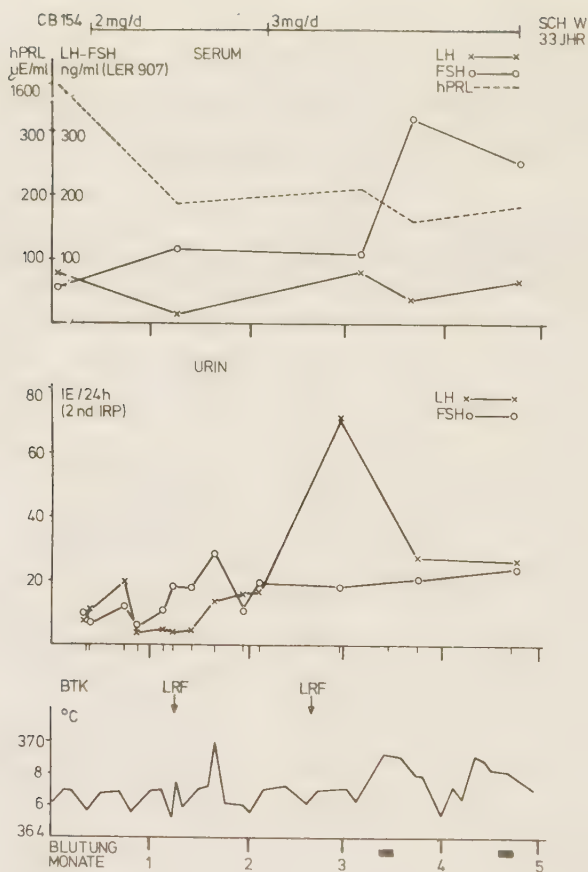


Abb.: 14 LH-FSH-hPRL-Werte im Serum und LH-FSH-Werte im Urin bei einer Patientin mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe während der Behandlung mit Bromokriptin (CB 154). In der oberen Darstellung sind die LH-FSH-hPRL-Werte im Serum aufgezeichnet. Die mittlere Kurve zeigt den Verlauf der LH- und FSH-Werte über 5 Monate. In der unteren Darstellung ist die Basaltemperatur eingetragen. An den eingezeichneten Pfeilen wurde LRF gegeben. Blutungen sind mit einem schwarzen Balken eingetragen.

E. Diskussion

Die radioimmunologische Bestimmung von LH und FSH aus dem 24-Stunden-Urin von Frauen mit normalem Zyklus, in der Menopause und mit verschiedenen Formen der primären und sekundären Amenorrhoe - im Vergleich zur hyperprolaktinämischen Amenorrhoe - wurde als Methode wegen ihrer hohen Sensibilität und Spezifität gewählt. Biologische Verfahren, wie der Maus-Uterus-Test zur Bestimmung der Gesamtgonadotropinaktivität (2), der Steelman-Pohley-Test für FSH (44), oder der Parlow-Test für LH (36) sind unempfindlicher, zeitraubender und teurer. Deshalb ist zur Zeit die radioimmunologische Bestimmung allen anderen Methoden überlegen (30). Gegenüber den Bestimmungsmethoden im Serum bestehen folgende Besonderheiten:

1. Durch Sammlung eines 24-Stunden-Urins erhält man einen repräsentativen Gonadotropinwert, der im Gegensatz zur Serumbestimmung nicht von kurzfristigen Schwankungen beeinflusst ist. Andererseits lassen sich durch die Serumbestimmungen, insbesondere durch Einsatz von LHRH - von Sammelfehlern unbeeinflusst - die Gonadotropinkonzentrationen erfassen.
2. Als Nachteil gilt, daß lediglich ca 5 - 10 % der produzierten LH-FSH-Menge im Urin erscheint.

Bei Patientinnen mit normalem ovulatorischen Zyklus fanden wir sowohl LH- als auch FSH-Konzentrationen, die den in der Literatur angegebenen entsprechen (13,45,26). Dabei traten starke, von Zeitabstand des Ovulations-Peaks abhängige Variationen auf. Prä- und postovulatorisch waren LH und FSH

ähnlich, wobei die mittleren Konzentrationen in der Lutealphase über denen in der Sekretionsphase lagen. Dieser Unterschied war jedoch nicht spezifisch.

Bei den Patientinnen mit hypergonadotropem Hypogonadismus (Kallmann-Syndrom) fanden sich sowohl für FSH als auch für LH erniedrigte Werte. Dies entsprach den im Serum gefundenen Konzentrationen (38). Als Ursache des Kallmann-Syndroms wird eine hypothalamische Erkrankung angenommen. Die verminderte Sekretion von LH und FSH wird auf eine mangelnde Stimulation der gonadotropen Zellen des HVL durch LHRH zurückgeführt. Nach einer Vorbehandlung mit LHRH normalisieren sich die LH-Basis-Spiegel und die Stimulierbarkeit durch endogenes LHRH (37,18).

In 3 Fällen wurden bei primärer Amenorrhoe erhöhte Gonadotropinspiegel gemessen. Bei der Patientin A. F. wurde laparoskopisch eine Gonadendysgenese gesichert. Die Chromosomenuntersuchung bei der Patientin L. D. ergab ein Turner-Syndrom vom Mosaiktyp (Karyotyp 45 X, 46 XX). Eine fehlende ovarielle Funktion ist als Ursache der erhöhten Gonadotropinwerte anzusehen. Bei der 3. Patientin lagen die LH-Werte im Normbereich. Lediglich die FSH-Ausscheidung im Urin war mit einem Wert von 205 IE/24 Std. wesentlich erhöht. Nachdem die LH-Werte im Normbereich lagen und während der Beobachtungszeit zweimal spontane Blutungen eintraten, ist bei dieser Patientin ein spezieller, isoliert FSH-produzierender Prozeß zu diskutieren. Obwohl die Sella-Aufnahme einen unauffälligen Befund ergab, ist ein FSH-produzierendes Hypophysenadenom nicht auszuschließen (50).

Bei zwei Patientinnen mit "Post-pill"-Amenorrhoe und normalen Prolaktinwerten war die normale Gonadotropinausscheidung im Urin eine Bestätigung der bisher in der Literatur erhobenen Befunde. Im Laufe der Beobachtung stellten sich bei beiden Patientinnen wieder spontane ovulatorische Zyklen ein.

Bei Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe mit oder ohne auffälligem Sellabefund, wurden normale bis subnormale Gonadotropin-Konzentrationen im Urin und Serum gefunden.

Ein reziprokes Verhalten von LH, FSH und hPRL während der nächtlichen Sekretion weist auf eine Veränderung des hypothalamischen dopaminergen Systems bei diesen Patientinnen hin, das die Sekretion dieser Hormone kontrolliert (22). Außerdem wird durch erhöhte hPRL-Konzentrationen die pulsatile Freisetzung von LH unterdrückt, wodurch ebenfalls die ovarielle Stimulierung durch Gonadotropine beeinträchtigt werden kann (8). Dagegen scheinen die Basis-Konzentrationen von LH und FSH erst durch eine längere Zeit bestehende Hyperprolaktinämie beeinflusst zu werden (39). Frühere Untersuchungen sprechen dagegen von einem hypogonadotropen Hypogonadismus beim Chiari-Frommel-Syndrom, beim Forbes-Albright-Syndrom und beim Ahumada-del-Castillo-Syndrom (4,16).

Während einer Prolaktinsuppression z. B. mit Bromokryptin normalisieren sich die erniedrigten LH- und FSH-Konzentrationen im Serum und ihre Stimulierbarkeit durch LHRH (39). Der Anstieg der Gesamtausscheidung von LH und FSH unter einer Bromo-

kryptinbehandlung bei zwei Patientinnen mit Chiari-Frommel-Syndrom bestätigt diese Befunde.

Die radioimmunologische Bestimmung der Gonadotropine im Urin ergänzt die Überwachung bei der Behandlung verschiedener Formen der Amenorrhoe. Insbesondere die Unterscheidung zwischen normo-, hypo- und hypergonadotropen Bereichen gelingt mit dieser Methode besser als mit der Serumbestimmung von LH und FSH (41).

F. Zusammenfassung

1. Es wurde eine radioimmunologische Bestimmungsmethode für LH und FSH aus dem Urin ohne vorherige Extraktion angewandt.
2. Die LH- und FSH-Konzentrationen, die bei 5 Patientinnen mit ovulatorischen Zyklen täglich im Urin gemessen worden waren, lagen im Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte.
3. Patientinnen in der Menopause und Patientinnen mit primärer Amenorrhoe, bei denen eine Gonadendysgenese bzw. ein Turner-Syndrom festgestellt worden war, hatten hypergonadotrope LH- und FSH-Konzentrationen im Urin.
4. Eine Patientin mit Verdacht auf FSH-produzierendes Hypophysenadenom hatte lediglich eine erhöhte FSH-Konzentration bei normaler LH-Konzentration im Urin.
5. Zwei Patientinnen mit Anorexia nervosa hatten eine erniedrigte LH- und FSH-Konzentration im 24-Std.-Urin.
6. Zwei Patientinnen mit post-pill-Amenorrhoe wiesen normale LH- und FSH-, sowie Prolaktinkonzentrationen auf.
7. Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe hatten basal meist erniedrigte LH- und FSH-Konzentrationen im 24-Std.-Urin. Während der Behandlung mit CB 154 wurden auch bei Patientinnen mit mehrjähriger Amenorrhoe ovulatorische Zyklen erreicht. Die Urin-Konzentrationen von LH und FSH normalisierten sich während der Prolaktin-suppression mit Bromokriptin.

Literaturverzeichnis

1. AMON, M., R. BURGUS, R. BLACKWELL, W. VALE, R. GUILLEMIN: Purification, amino acid composition and N-terminus of the luteinizing hormone releasing factor (LRF) of ovine origin with recent studies on biological activity. In: B. Saxena, C. Billig and H. Gandy (eds.). Gonadotropin, Wiley Interscience, New York, 26 (1971)
2. ALBERT, A.: Human Urinary Gonadotropins. Recent Progr. Hormone Res. 12, 227 (1956)
3. ALBERT, A., J. BERKSON: Clinical bio-assay for chorionic gonadotropin in rats. J. Reprod. Fertil. 42, 67 (1975)
4. ARGONZ, J., E. B. DEL CASTILLO: A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropins. J. Clin. Endocrin. 13, 79 (1953)
5. BAHL, O. P.: Some of the problems, related to the primary structure of glycoprotein hormones. In: Structure activity relationships of protein and polypeptide hormones. Margoulies, M. and F. C. Greenwood (Eds.) I. Excerpta Medica (Amst), 99 (1971)
6. BANIK, U. K.: Pregnancy terminating effect of human chorionic gonadotropin in rats. J. Reprod. Fertil. 42, 67 (1975)
7. BOYAR, R. M., J. FINKELSTEIN, H. ROTTWANG, L. HELLMANN: Synchronization of augmented LH secretion with sleep during puberty. N. Engl. J. Med. 287, 582 (1972)
8. BOHNET, H. G., H. G. DAHLEN, W. WUTTGE, H. P. G. SCHNFIDER: Hyperprolactinemic anovulatory syndrom. J. Clin. Endocrin. 42, 132 (1976)
9. BIRNBAUMER, L., P. C. YANG: Studies on receptor mediated activation of adenylylase. III. Regulation by purine nucleotides of the activation of adenylylases from target organs for prostaglandins, luteinizing hormone, neurohypophyseal hormones and catecholamines. Tissue and hormone dependent variations. J. Biol. Chem. 249, 7867 (1974)
10. CHANNING, C. P., S. KAMMERMAN: Characteristics of gonadotropin receptors of porcine granulosa cells during follicle maturation. Endocrinology 92, 531 (1973)
11. DAVIDSON, J. M.: Feedback control of gonadotropin secretion. In: W. F. Ganong and L. Martini (eds.). Frontiers in Neuroendocrinology. Oxford University Press, New York 343 (1969)

12. ESKAY, R. L., J. WABERG, R. S. MICAL, J. C. PORTER: Prostaglandin E₂ induced release of LHRH into hypophyseal portal blood. *Endocrinology* 97, 816 (1975)
13. FAIMAN, C., R. J. RYAN: Serum follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone concentrations during the menstrual cycle as determined by radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrin.* 27, 1711 (1967)
14. FINK, G., M. S. AIYER, M. G. JANNIESON, S. A. CHIAPPA: Factors modulating the responsiveness of the anterior pituitary gland in the rat with special reference to gonadotropin releasing hormone (GnRH). In: M. Motta, P. G. Crosignani, L. Martini (eds.). *Hypothalamic hormones*, Academic Press, London, 139 (1975)
15. FLINT, A. P. F., D. L. GRINWICH, T. F. KENNEDY, D. T. ARMSTRONG: Metabolism of the corpus luteum during luteolysis in the pseudopregnant rabbit. *Endocrinology* 94, 509 (1974)
16. FORBES, A. P., P. H. HENNEMANN, G. G. GRISWOLD, F. ALBRIGHT: Syndrome characterized by galactorrhea and low urinary FSH: Comparison with acromegaly and normal lactation. *J. Clin. Endocrin.* 14, 265 (1954)
17. FUXE, K., T. HOFKFEITZ: Catecholamines in the hypothalamus and the pituitary gland. In: W. F. Ganong and L. Martini (eds.). *Frontiers in Neuroendocrinology*, Oxford University Press, London, 47 (1969)
18. HASHIMOTO, T., K. MIYAI, T. ONISHI, K. MATSUMOTO, Y. KUMAHARA: Comparison of short and long-term treatment with synthetic LH-releasing hormone and clomiphene citrate in male hypothalamic hypogonadism. *J. Clin. Endocrin.* 41, 905 (1975)
19. HORROBIN, D. F.: Prolactin Vol. 5 1977, Annual Research Review, Churchill Livingstone - Edinburgh (1977)
20. HUNZICKER-DUNN, M., L. BIRNBAUMER: Adenylcyclase activities in ovarian tissues. III. Regulation of responsiveness to LH, FSH and PGE₂ in the prepubertal, cycling, pregnant and pseudopregnant rat. *Endocrinology* 99, 198 (1976)
21. KAMMERMAN, S., J. ROSS: Increase of numbers of gonadotropin receptors on granulosa cells during follicle maturation. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 41, 546 (1975)
22. KAPEN, S., R. BOYAR, R. FREEMAN, A. FRANTZ, L. HELLMAN, E. D. WEITZMAN: Twenty-four-hour secretory patterns of gonadotropins and prolactin in a case of Chiari-Frommel-Syndrome. *J. Clin. Endocrin.* 90, 234 (1975)

23. KOLENA, J., C. P. CHANNING: Stimulatory effects of LH, FSH and prostaglandins upon cyclic 3'5-AMP levels in porcine granulosa cells. *Endocrinology* 90, 1543 (1972)
24. LEE, C. Y., C. B. COULAM, N. S. JIANG, R. J. RYAN: Receptors for human luteinizing hormone in corpora luteal tissue. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 36, 148 (1973)
25. LEE, C. Y.: Human chorionic gonadotropin (hCG-) binding and stimulation of adenylyl cyclase (AC) of porcine granulosa cells during follicle development (Abstr.). *In Vitro* 10, 343 (1974)
26. LEYENDECKER, G., K. SCHNEIDER, W. NOCKE: FSH und LH im Plasma während des mensuellen Cyclus: Radioimmunologische Bestimmung unter Anwendung der Dioxan-Trennung von freiem und gebundenem markierten Antigen. *Arch. Gynäk.* 211, 213 (1971)
27. MARSH, J. M.: The role of cyclic AMP in gonadal function. In: P. Greengard and G. A. Robinson (eds.). *Advances in cyclic nucleotide research*, Raven Press, New York, Vol. 6, 100 (1975)
28. Mc CANN, S. M., R. S. KALRA, S. P. KALRA, A. O. DONORO, W. BISHOP, H. P. G. SCHNEIDER, C. P. FAWCETT, L. KRULICH: The role of monoamines in the control of gonadotropin and prolactin secretion. In: B. B. Saxena, C. G. Beling and H. M. Gandy (eds.), *Gonadotropins*, Wiley Interscience, New York, 49 (1972)
29. MIDGLEY, A. R. Jr.: Autoradiographic analysis of gonadotropin binding to rat ovarian tissue reactions. In: B. W. O'Malley and A. R. Means (eds.). *Receptors for reproductive hormones*, Plenum Press, New York, 365 (1973)
30. MIDGLEY, A. R. Jr., R. JAFFE: Human luteinizing hormone in serum during the menstrual cycle: Determination by radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrin.* 26, 1375 (1966)
31. MOON, Y. S., J. H. DORRINGTON, D. T. ARMSTRONG: Regulation of ovarian estradiol-17 β -synthesis by FSH and testosterone. *Soc. Study Reprod. (Abstr. N. 19)*, (1975)
32. NEER, E. J.: Adenylate cyclase: approaches and problems. In: L. Birnbaumer and B. W. O'Malley (eds.). *Hormones receptors*, Academic Press, New York, Vol. 2 (1976)
33. NOCKE, W., G. LEYENDECKER: Endokrine Physiologie des menstruellen Zyklus. *Gynäkologe* 5, 39 (1972)
34. OJEDA, S. R., P. G. HARMS, S. M. Mc CANN: Effect of inhibition of prostaglandin synthesis on gonadotropin release in the rat. *Endocrinology* 97, 843 (1975)

35. PALKOVITZ, M., A. AVIMURA, M. BROWNSTEIN, A. V. SCHALLY, J. M. SAAVEDRA: Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) content of the hypothalamic nuclei in the rat. *Endocrinology* 96, 554 (1974)
36. PARLOW, A. F.: A rapid bioassay method for LH and factors stimulating LH secretion. *Harvard Univ. Boston, Mass. Fed.Proc.* 17,402 (1958)
37. REITANO, J. F., R. CAMINOS TORRES, P. J. SNYDER: Serum LH and FSH-Responses to the repetitive administration of gonadotropin-releasing hormone in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrin.* 41, 1035 (1975)
38. RJOSK, H. K., R. GOEBEL: Das olfactogenitale Syndrom. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 38, 25 (1978)
39. RJOSK, H. K., K. von WERDER, R. FAHLBUSCH: Hyperprolaktinämische Amenorrhoe. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 36, 575 (1976)
40. RYAN, R. J., L. BIRNBAUMER, C. Y. LEE, M. HUNZICKER-DUNN: Gonadotropin interactions with the gonad as assessed by receptor binding and adenyl-cyclase activity. In: *Internat. review of Physiology, Reproductive Physiology II*, Vol. 13, Ed. by R. O. Greep, Univ. Park Press, Baltimore 85 (1977)
41. SANTNER, S. J., H. E. KULIN, R. J. SANTEN: Usefulness of urinary gonadotropin measurements to assess luteinizing hormone releasing factor (LRF). Responsiveness in hypogonadotropic states. *J. Clin. Endocrin.* 44, 313 (1977)
42. SAXENA, B. B., R. RATHNAM: Chemical and immunological characteristics of the subunits of human pituitary FSH and LH. In: *Structure-activity relationship of protein and polypeptide hormones*, Margoulies, M. and F. C. Greenwood (eds.), Part I *Excerpta Medica*, Amsterdam, 122 (1971)
43. SCHALLY, A. V., A. AVIMURA, Y. BABA, R. M. G. NAIR, H. MALSUO, T. W. REDDING, L. DEBELJUK, W. F. WHITE: Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 43, 383 (1971)
44. STEELMAN, S. L., F. M. POHLEY: Assay on the follicle stimulating hormone based on the augmentation with human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 53 604 (1953)

45. TAYMOR, M. L., F. AONO, C. PHETEPLACE: Follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in serum during the menstrual cycle as determined by radioimmunoassay. *Acta Endocrin. (Kbh)* 59, 298 (1968)
46. THORNER, M. O., A. S. Mc NEILLY, C. HAGAN, G. M. BESSER: Long-term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. *Brit. med. J.* 2, 419 (1974)
47. TSAFRIRI, A., H. R. LINDNER, U. ZOF, S. A. LAMPRECHT: In vitro induction of meiotic division in follicle enclosed rat oocytes by LH, cyclic AMP, and prostaglandins E_2 . *J. Reprod. Fertil.* 31, 39 (1972)
48. WANG, C. F., S. S. C. YFN: Direct evidence of estrogen modulation of pituitary sensitivity to luteinizing hormone-releasing factor during the menstrual cycle. *J. Clin. Invest.* 55, 201 (1975)
49. WILLIAM, P. C.: The history and fate of redundant follicles. In: G. E. W. Wolstenholme and E. P. C. Millar (eds.). *Ciba Found. Collg. on Ageing*, Vol. 2, Little, Brown and Co, Boston, 59 (1956)
50. WOOLF, P. D., E. A. SCHENK: An FSH-producing pituitary tumor in a patient with hypogonadism. *J. Clin. Endocrin.* 38, 561 (1974)
51. ZAROLE, A., L. S. JACOBS, E. S. CANALES, A. V. SCHALLY, A. DE LA CRUZ, J. SOZIA, W. H. DAUPHEDAY: Functional evaluation of pituitary reserve in patients with the amenorrhea-galactorrhea syndrome utilizing luteinizing hormone releasing hormone (LHRH), L-dopa and chlorpromazine. *J. Clin. Endocrin.* 37, 855 (1973)
52. ZEBALLOS, G., S. M. Mc CANN: Alterations during the estrous cycle in the responsiveness of the pituitary to subcutaneous administration of synthetic LH-releasing hormone (LHRH). *Endocrinology* 96, 1377 (1975)

Lebenslauf

Am 9. Juli 1949 wurde ich als zweiter Sohn des Postbeamten Franz Bayer und dessen Ehefrau Gabriele, geb. Dietrich, in Lohhof geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Lohhof von 1955 bis 1959 wechselte ich in die Joseph-Hofmiller-Oberrealschule in Freising über. Von 1965 bis 1968 besuchte ich dann das Gisela-Gymnasium in München, wo ich im Juli 1968 auch das Abitur machte. Von Oktober 1968 bis März 1970 leistete ich als Sanitäter mit San-Vollausbildung in der Lw-San-Staffel in Memmingen meinen Grundwehrdienst. Anschließend begann ich im Sommersemester 1970 bis zum Wintersemester 1971/72 das Psychologiestudium in Tübingen. Im WS 70/71 erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium. Nach bestandenen Vorphysikum im WS 71/72 setzte ich das Medizinstudium in München fort. Am 20.12.1976 bestand ich das Staatsexamen. Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich vom 1.2.1977 bis 30.5.1977 in der Chirurgie in Arolsen, vom 1.6.1977 bis 31.7.1977 in der Kurklinik Willingen, vom 1.9.1977 bis 28.2.1978 auf der internen Abteilung im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in München. Die Approbation wurde mir zum 1.3.1978 erteilt. Vom 1.3.1978 bis 30.6.1978 war ich als Vertretung in 2 Allgemeinarzt-Praxen und als Vertreter des Stationsarztes in der Kiefer- und Gesichtschirurgie und in der Gynäkologie im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder tätig.

